

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Juli 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/060940 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/20**,
31/5377

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012897

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. November 2004 (13.11.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10355461.0 27. November 2003 (27.11.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BENKE, Klaus**
[DE/DE]; Malteserweg 16, 51465 Bergisch Gladbach
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF A SOLID, ORALLY APPLICABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER FESTEN, ORAL APPLIZIERBAREN PHARMAZEUTI-
SCHEN ZUSAMMENSETZUNG

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing a solid, orally applicable pharmaceutical composition containing
5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophen carboxamide in a
hydrophilized form, and the use thereof for preventing and/or treating diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren
pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazoli-
din-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form sowie ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung
von Erkrankungen.



WO 2005/060940 A2

Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form sowie ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO-A 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Wenn im folgenden vom Wirkstoff (I) die Rede ist, so sind dabei alle Modifikationen von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate mit umfasst.

Der Wirkstoff (I) weist eine relativ schlechte Wasserlöslichkeit auf (ca. 7 mg/L). Dadurch können sich Schwierigkeiten bei der oralen Bioverfügbarkeit sowie eine erhöhte biologische Variabilität der Absorptionsrate ergeben.

Zur Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit sind in der Vergangenheit verschiedene Konzepte beschrieben worden:

So werden häufig Lösungen von Wirkstoffen angewendet, die beispielsweise in Weichgelatinekapseln abgefüllt werden können. Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Wirkstoffes (I) in den für diesen Zweck geeigneten Lösungsmitteln ist diese Option im vorliegenden Fall aber nicht anwendbar, da in der notwendigen Dosisstärke Kapselgrößen resultieren würden, die nicht mehr schluckbar sind.

Ein alternatives Verfahren stellt die Amorphisierung des Wirkstoffes dar. Hierbei erweist sich sowohl die Lösungsmethode als problematisch, da der Wirkstoff (I) auch in pharmazeutisch akzeptablen Lösemitteln wie Ethanol oder Aceton schlecht löslich ist. Auch eine Amorphisierung des Wirkstoffes über die Schmelzmethode ist wegen des hohen Wirkstoff-Schmelzpunktes (ca. 230°C) ungünstig, da ein unerwünscht hoher Anteil von Abbaukomponenten während der Herstellung entsteht.

Weiterhin ist ein Verfahren zur Hydrophilisierung von hydrophoben Wirkstoffen am Beispiel von Hexobarbital und Phenytoin beschrieben worden (Lerk, Lagas, Fell, Nauta, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 67, No. 7, July 1978, 935 – 939: "Effect of Hydrophilization of Hydrophobic

Drugs on Release Rate from Capsules“; Lerk, Lagas, Lie-A-Huen, Broersma, Zuurman, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 68, No. 5, May 1979, 634-638: “In Vitro and In Vivo Availability of Hydrophilized Phenytoin from Capsules“). Die Wirkstoffteilchen werden hierbei in einem Mischer unter weitgehender Vermeidung eines Agglomerationsschrittes mit einer Methyl- bzw. Hydroxyethylcellulose-Lösung vermischt und dann getrocknet. Der so erhaltene Wirkstoff wird anschließend ohne weitere Behandlung in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass eine spezielle Behandlung der Oberfläche des Wirkstoffes (I) im Rahmen der Feuchtgranulation ein verbessertes Absorptionsverhalten bewirkt. Die Verwendung des Wirkstoffes (I) in hydrophilisierter Form bei der Herstellung von festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen führt zu einer signifikanten Erhöhung der Bioverfügbarkeit der so erhaltenen Formulierung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form, wobei

- (a) zunächst ein den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation hergestellt wird
 - (b) und das Granulat dann, gegebenenfalls unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe, in die pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird.
- Die Feuchtgranulation im Verfahrensschritt (a) kann in einem Mischer (= Mischergranulation) oder in einer Wirbelschicht (= Wirbelschichtgranulation) erfolgen, bevorzugt ist die Wirbelschichtgranulation.

Bei der Feuchtgranulation kann der Wirkstoff (I) entweder als Feststoff in der Vormischung (Vorlage) vorgelegt werden oder er wird in der Granulierflüssigkeit suspendiert. Bevorzugt wird der Wirkstoff (I) in der Granulierflüssigkeit suspendiert in die Feuchtgranulation eingetragen (Suspensionsverfahren).

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der Wirkstoff (I) in kristalliner Form eingesetzt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der kristalline Wirkstoff (I) in mikronisierter Form eingesetzt. Der Wirkstoff (I) besitzt dabei vorzugsweise eine

mittlere Partikelgröße X_{50} kleiner 10 μm , insbesondere zwischen 1 und 8 μm sowie X_{90} (90 %-Anteil) kleiner 20 μm , insbesondere kleiner 15 μm .

Die erfindungsgemäß verwendete Granulierflüssigkeit enthält ein Lösungsmittel, ein hydrophiles Bindemittel und gegebenenfalls ein Netzmittel. Das hydrophile Bindemittel ist dabei in der
5 Granulierflüssigkeit dispergiert oder vorzugsweise darin gelöst.

Als Lösungsmittel der Granulierflüssigkeit können organische Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol oder Aceton, oder Wasser oder Gemische davon verwendet werden. Bevorzugt wird Wasser als Lösungsmittel verwendet.

Als hydrophile Bindemittel der Granulierflüssigkeit werden pharmazeutisch geeignete hydrophile
10 Zusatzstoffe eingesetzt, vorzugsweise solche, die sich im Lösungsmittel der Granulierflüssigkeit lösen.

Vorzugsweise werden dabei hydrophile Polymere wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Carboxymethylcellulose (Natrium- und Calciumsalze), Ethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose (HPC), L-
15 HPC (niedrigsubstituierte HPC), Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polymere der Acrylsäure und deren Salze, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere (beispielsweise Kollidon® VA64, BASF), Gelatine, Guargummi, partiell hydrolisierte Stärke, Alginat oder Xanthan eingesetzt. Besonders bevorzugt wird HPMC als hydrophiles Bindemittel eingesetzt.

Das hydrophile Bindemittel kann dabei in einer Konzentration von 1 bis 15 % (bezogen auf die
20 Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung), vorzugsweise von 1 bis 8 % enthalten sein.

Als gegebenenfalls vorhandene Netzmittel der Granulierflüssigkeit werden pharmazeutisch geeignete Netzmittel (Tenside) eingesetzt. Beispielsweise seien genannt:

Natriumsalze von Fettalkoholsulfaten wie Natriumlaurylsulfat, Sulfosuccinate wie Natriumdioctylsulfosuccinat, partielle Fettsäureester mehrwertiger Alkohole wie Glycerinmonostearat, partielle Fettsäureester des Sorbitans wie Sorbitanmonolaurat, partielle Fettsäureester des Polyhydroxyethylensorbitans wie Polyethylenglycol-Sorbitan-monolaurat, -monostearat oder -monooleat, Polyhydroxyethylen-Fett-alkoholether, Polyhydroxyethylen-Fettsäureester, Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymere (Pluronic®) oder ethoxylierte Triglyceride. Bevorzugt wird Natriumlaurylsulfat
30 als Netzmittel eingesetzt.

Das Netzmittel wird bei Bedarf in einer Konzentration von 0.1 bis 5 % (bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung), vorzugsweise von 0.1 bis 2 % eingesetzt.

In der Vormischung (Vorlage) der Feuchtgranulation sind weitere pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe enthalten. Beispielsweise seien genannt:

- 5 • Füllstoffe und Trockenbindemittel wie Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, verkieselte mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Magnesiumtrisilikat, Mannitol, Maltitol, Sorbitol, Xylitol, Laktose (wasserfrei oder als Hydrat, beispielsweise Monohydrat), Dextrose, Maltose, Saccharose, Glucose, Fructose oder Maltodextrine
- 10 • Zerfallsförderer (Sprengmittel) wie Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, Natriumglykolat der Kartoffelstärke, partiell hydrolisierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke, Reisstärke oder Kartoffelstärke
- 15 Im Fall von Tablettenformulierungen mit modifizierter (verzögerter) Wirkstofffreisetzung können statt der Zerfallsförderer (Sprengmittel) Stoffe enthalten sein, die die Freisetzungsrates beeinflussen. Beispielsweise seien genannt: Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Galaktomannan, Xanthan, Glyceride, Wachse, Acryl- und/oder Methacrylsäureester-Copolymerisate mit Trimethylammoniummethyl-
- 20 acrylat, Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern, Polymerisate von Methacrylsäure oder Methacrylsäureestern, Acrylsäureethylester-Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate oder Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisate.

Das im Verfahrensschritt (a) erhaltene Granulat wird anschließend im Verfahrensschritt (b) in die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung überführt.

- 25 Der Verfahrensschritt (b) umfasst beispielsweise Tablettieren, Abfüllen in Kapseln, vorzugsweise Hartgelatinekapseln, oder Abfüllen als Sachets, jeweils nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden, gegebenenfalls unter Zusatz weiterer pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe.

Als pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe seien beispielsweise genannt:

- 30 • Schmier-, Gleit-, Fließregulierungsmittel wie Fumarsäure, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Natriumstearyl fumarat, höhermolekulare Fettalkohole, Polyethylenglykole,

Stärke (Weizen-, Reis-, Mais- oder Kartoffelstärke), Talkum, hochdisperses (kolloidales) Siliciumdioxid, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat oder Calciumsilikat

- Zerfallsförderer (Sprengmittel) wie Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, partiell hydro-
- 5 lisierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke, Reisstärke oder Kartoffelstärke

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form.

- 10 Die erfindungsgemäße feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung umfasst beispielhaft und vorzugsweise Granulate, mit Granulat gefüllte Hartgelatine kapseln oder Sachets sowie den Wirkstoff (I) schnell oder modifiziert (verzögert) freisetzende Tabletten. Bevorzugt sind Tabletten, insbesondere den Wirkstoff (I) schnell freisetzende Tabletten. Im Rahmen der vorlie-
- 15 genden Erfindung sind schnellfreisetzende Tabletten insbesondere solche, die gemäß USP-Freisetzungs-methode mit Apparatur 2 (Paddle), wie im experimentellen Teil in Kapitel 5.2.2. beschrieben, einen Q-Wert (30 Minuten) von 75 % besitzen.

- Der Wirkstoff (I) kann in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,1 bis 60 %, vorzugsweise in einer Konzentration von 1 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Formulierung, vorliegen. Hierbei beträgt die Dosis des Wirkstoffes (I)
- 20 vorzugsweise 1 bis 100 mg.

- Gegebenenfalls werden die erfindungsgemäßen Granulate oder Tabletten in einem weiteren Schritt unter üblichen, dem Fachmann geläufigen Bedingungen lackiert. Die Lackierung erfolgt unter Zusatz von üblichen, dem Fachmann geläufigen Lackier- und Filmbildemitteln wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrro-
- 25 lidon-Vinylacetat-Copolymere (beispielsweise Kollidon® VA64, BASF), Schellack, Acryl- und/oder Methacrylsäureester-Copolymerisate mit Trimethylammoniummethacrylat, Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern, Polymerisate von Methacrylsäure oder Methacrylsäureestern, Acrylsäureethylester-Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate, Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisate, Propylenglykol, Poly-
- 30 ethylenglykol, Glycerintriacetat, Triethylcitrat und/oder Farbzusätzen/Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid, Eisenoxide, Indigotin oder geeigneter Farblacke.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aorto-
5 koronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

Die Erfindung wird nachstehend durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert, auf welche sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

Experimenteller Teil**1. Tablettenherstellung mit Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form / Wirbelschichtgranulationsverfahren****1.1 Tablettenzusammensetzung (in mg/Tablette)**

| | | |
|----|-------------------------------------|---------------|
| 5 | Wirkstoff (I), mikronisiert | 20.0 mg |
| | Mikrokristalline Cellulose | 35.0 mg |
| | Laktose Monohydrat | 22.9 mg |
| | Croscarmellose (Ac-Di-Sol®, FMC) | 3.0 mg |
| | Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp | 3.0 mg |
| 10 | Natriumlaurylsulfat | 0.5 mg |
| | Magnesiumstearat | 0.6 mg |
| | Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp | 1.5 mg |
| | Polyethylenglykol 3.350 | 0.5 mg |
| | Titandioxid | <u>0.5 mg</u> |
| 15 | | 87.5 mg |

1.2 Herstellung

Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus mikrokristalliner Cellulose, Laktose Monohydrat und Croscarmellose aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit 6 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 – 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxid, das in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropylmethylcellulose (15 cp) und Polyethylenglykol suspendiert ist.

2. Tablettenherstellung mit Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form / Schnellmischergranulationsverfahren

2.1 Tablettenzusammensetzung (in mg/Tablette)

| | | |
|----|---|---------------|
| | Wirkstoff (I), mikronisiert | 5.0 mg |
| 5 | Mikrokristalline Cellulose | 40.0 mg |
| | Laktose Monohydrat | 33.9 mg |
| | Croscarmellose (Ac-Di-Sol [®] , FMC) | 3.0 mg |
| | Hydroxypropylmethylcellulose, 3 cp | 2.0 mg |
| | Natriumlaurylsulfat | 0.5 mg |
| 10 | Magnesiumstearat | 0.6 mg |
| | Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp | 1.5 mg |
| | Polyethylenglykol 400 | 0.5 mg |
| | Eisenoxid gelb | 0.1 mg |
| | Titandioxid | <u>0.4 mg</u> |
| 15 | | 87.5 mg |

2.2 Herstellung

In einem Schnellmischer werden die Einsatzstoffe mikrokristalline Cellulose, Laktose Monohydrat und Croscarmellose gemischt (Granulatvorlage). Hydroxypropylmethylcellulose (3 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit der Granulatvorlage zugegeben und mit Hilfe des schnell rotierenden Rührwerkes gleichmäßig mit der Granulatvorlage vermischt. Nach erfolgter Durchmischung wird das feuchte Granulat gesiebt (4 mm Maschenweite) und in der Wirbelschicht getrocknet. Nach Siebung des getrockneten Granulates (0.8 mm Maschenweite) wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit 6 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 – 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxid und Eisenoxid gelb, wobei die Pigmente zuvor in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropyl-methylcellulose (15 cp) und Polyethylenglykol suspendiert werden.

3. Herstellung von Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form und Abfüllung als Sachets

3.1 Granulatzusammensetzung (in mg/Sachet)

| | | |
|----|--|---------------|
| | Wirkstoff (I), mikronisiert | 50.0 mg |
| 5 | Mannitol | 662.0 mg |
| | Croscarmellose (Ac-Di-Sol [®] , FMC) | 15.0 mg |
| | Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp | 15.0 mg |
| | Natriumlaurylsulfat | 1.0 mg |
| | Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil [®] 200, Degussa) | 2.0 mg |
| 10 | Erdbeearoma, sprühgetrocknet | <u>5.0 mg</u> |
| | | 750.0 mg |

3.2 Herstellung

Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus Mannitol und Croscarmellose aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates werden hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil[®]) und Erdbeearoma zugegeben und gemischt. Die so erhaltene Mischung wird zu jeweils 750 mg mit Hilfe einer Sachetabfüllmaschine in Sachetbeutel abgefüllt.

20 4. Herstellung von Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form und Abfüllung in Hartgelatine kapseln

4.1 Granulatzusammensetzung (in mg/Kapsel)

| | | |
|----|--|---------------|
| | Wirkstoff (I), mikronisiert | 20.0 mg |
| | Mikrokristalline Cellulose | 30.0 mg |
| 25 | Laktose Monohydrat | 79.5 mg |
| | Maisstärke | 25.0 mg |
| | Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp | 4.5 mg |
| | Natriumlaurylsulfat | 0.5 mg |
| | Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil [®] 200, Degussa) | <u>0.5 mg</u> |
| 30 | | 160.0 mg |

4.2 Herstellung

Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus
 5 mikrokristalliner Cellulose, Laktose Monohydrat und Maisstärke aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil®) zugegeben und gemischt. Die erhaltene Mischung wird zu jeweils 160 mg in Hartgelatine kapseln der Kapselgröße 2 abgefüllt.

5. Vergleich von Tabletten mit / ohne hydrophilisiertem Wirkstoff (I)

10 5.1 Tablettenzusammensetzung, -herstellung

Um die Tabletteneigenschaften und die verbesserte Bioverfügbarkeit von Formulierungen mit hydrophilisiertem Wirkstoff (I) zu untersuchen, werden unlackierte Tabletten mit 10 mg Wirkstoffgehalt (I) folgender Zusammensetzung hergestellt (in mg/Tablette):

| | | |
|----|------------------------------------|---------------|
| | Wirkstoff (I), mikronisiert | 10.0 mg |
| 15 | Mikrokristalline Cellulose | 40.0 mg |
| | Laktose Monohydrat | 27.9 mg |
| | Croscarmellose (Ac-Di-Sol®, FMC) | 3.0 mg |
| | Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp | 3.0 mg |
| | Natriumlaurylsulfat | 0.5 mg |
| 20 | Magnesiumstearat | <u>0.6 mg</u> |
| | | 85.0 mg |

Tablette A: hergestellt durch Direkttablettierung ohne Granulation

Tablette B: hergestellt durch das unter 1.2 beschriebene Wirbelschicht-granulations-/Suspensionsverfahren

25 Die Mischung für Tablette A und das Granulat für Tablette B werden jeweils zu Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm und einer Bruchfestigkeit von ca. 70 – 80 N gepresst.

5.2 Tabletteneigenschaften

5.2.1 Zerfallszeit in Wasser (USP-Zerfallstester, Erweka):

| | | |
|----|-------------|-----------------|
| | Tablette A: | ca. 1.5 Minuten |
| 30 | Tablette B: | ca. 6.5 Minuten |

5.2.2 in-vitro Freisetzung

In der folgenden Tabelle 1 sind die freigesetzten Wirkstoffmengen bezogen auf den deklarierten Gesamtgehalt der Tabletten wiedergegeben:

Tabelle 1: in-vitro Freisetzung

| | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|------------|--------|--------|--------|--------|
| Tablette A | 87 % | 92 % | 93 % | 94 % |
| Tablette B | 94 % | 95 % | 96 % | 96 % |

5

(USP-Paddle, 900 ml Acetat-Puffer pH 4.5 + 0.5 % Natriumlaurylsulfat, 75 UpM)

5.2.3 Bioverfügbarkeit

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden drei Hunden jeweils drei Tabletten A bzw. drei Tabletten B cross-over appliziert. In der folgenden Tabelle 2 sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter nach oraler Gabe von 3 mg Wirkstoff (I) / kg aufgelistet:

10

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter von Wirkstoff (I)

| | | Tier | | | Mean | S.D. | Mean | S.D. |
|---------------------------|----------|--------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| | | 1 | 2 | 3 | geom. | geom. | arithm. | arithm. |
| Tablette A | | | | | | | | |
| AUC(0-24) | [mg·h/L] | 1,39 | 2,31 | 3,34 | 2,21 | 1,55 | 2,35 | 0,974 |
| AUC(0-24) _{norm} | [kg·h/L] | 0,464 | 0,770 | 1,11 | 0,735 | 1,55 | 0,782 | 0,325 |
| C _{max} | [mg/L] | 0,299 | 0,398 | 0,430 | 0,371 | 1,21 | 0,376 | 0,0684 |
| C _{max, norm} | [kg/L] | 0,0997 | 0,133 | 0,143 | 0,124 | 1,21 | 0,125 | 0,0228 |
| C(24)/C _{max} | [%] | 12,2 | 2,99 | 55,1 | 12,6 | 4,29 | 23,4 | 27,8 |
| t _{max} | [h] | 1,00 | 1,50 | 0,750 | 1,04 | 1,42 | 1,08 | 0,382 |
| Tablette B | | | | | | | | |
| AUC(0-24) | [mg·h/L] | 2,82 | 3,03 | 3,73 | 3,17 | 1,16 | 3,19 | 0,476 |
| AUC(0-24) _{norm} | [kg·h/L] | 0,938 | 1,01 | 1,24 | 1,06 | 1,16 | 1,06 | 0,159 |
| C _{max} | [mg/L] | 0,478 | 0,513 | 0,321 | 0,428 | 1,29 | 0,437 | 0,102 |
| C _{max, norm} | [kg/L] | 0,159 | 0,171 | 0,107 | 0,143 | 1,29 | 0,146 | 0,0341 |
| C(24)/C _{max} | [%] | 26,4 | 1,17 | 93,4 | 14,2 | 9,53 | 40,3 | 47,7 |
| t _{max} | [h] | 1,00 | 1,50 | 0,750 | 1,04 | 1,42 | 1,08 | 0,382 |

Ergebnis: Trotz langsameren Zerfalls (siehe 5.2.1) und sehr ähnlicher in-vitro Freisetzung (siehe 5.2.2) von Tablette B im Vergleich zu Tablette A besitzt Tablette B deutliche Vorteile bei der Absorption und damit eine um ca. 35 % gesteigerte Bioverfügbarkeit. Gleichzeitig ist eine deutliche Abnahme der Variabilität festzustellen. Der einzige Unterschied zwischen Tablette A und Tablette B ist die Hydrophilisierung des Wirkstoffes (I) bei Tablette B mit Hilfe des Suspensionsverfahrens im Rahmen der Feuchtgranulierung .

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form, dadurch gekennzeichnet, dass
 - (a) zunächst ein den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation hergestellt wird
 - (b) und das Granulat dann, gegebenenfalls unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe, in die pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Feuchtgranulationsmethode die Wirbelschichtgranulation verwendet wird.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in kristalliner Form eingesetzt wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in mikronisierter Form eingesetzt wird.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in der Granulierflüssigkeit suspendiert in die Feuchtgranulation eingetragen wird.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung eine den Wirkstoff (I) schnell freisetzende Tablette ist.
7. Feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt durch das Verfahren gemäß Anspruch 1.
8. Feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, enthaltend den Wirkstoff (I) in kristalliner Form.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, enthaltend den Wirkstoff (I) in mikronisierter Form.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in einer Konzentration von 1 bis 60 % bezogen auf die Gesamtmasse der Formulierung vorliegt.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11, enthaltend Natriumlaurylsulfat als Netzmittel.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 12, enthaltend Natriumlaurylsulfat in einer Konzentration von 0.1 bis 5 %, bezogen auf die Gesamtmasse.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 13, enthaltend Hydroxypropylmethylcellulose als hydrophiles Bindemittel.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 14, enthaltend Hydroxypropylmethylcellulose in einer Konzentration von 1 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 15 in Form einer Tablette.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 in Form einer schnell freisetzen- den Tablette.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Tablette mit einem Lack überzogen ist.
19. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 18 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
20. Verwendung von 5-Chlor-N-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
21. Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 18.